

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/83198>

Please be advised that this information was generated on 2019-04-20 and may be subject to change.

Wetenschap = intensive care

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. PETER PICKKERS

Radboud Universiteit Nijmegen



INAUGURELE REDE

PROF. DR. PETER PICKKERS



Onderzoek met mensen dient zeer zorgvuldig te gebeuren. De kwaliteit van medisch wetenschappelijk onderzoek is door regelgeving sterk verbeterd. Echter, de toegenomen bureaucratie heeft ook ongunstige effecten. Naast een remmend effect op de voortgang van onderzoek, dreigt de aandacht afgeleid

te worden van de hoofdzaak. Dit heeft ook voor de proefpersoon of patiënt nadelige effecten. Wetenschap = intensive care geworden.

Omgekeerd is intensive care nog ≠ wetenschap. Intensive care is een jong specialisme en vele behandelingen op de intensive care hebben nog geen optimale wetenschappelijke basis. We zouden anders naar verzamelde gegevens moeten kijken om er optimaal gebruik van te kunnen maken. Klinische trials bij de heterogene groep intensivecarepatiënten zouden beter gedifferentieerd moeten worden uitgevoerd.

Prof. dr. Peter Pickkers (Amsterdam, 1968) studeerde geneeskunde in Nijmegen. Na een deel van zijn onderzoek in St. Mary's Hospital in Londen te hebben uitgevoerd, promoveerde hij cum laude in 2000. In 2002 werd hij geregistreerd als internist en in 2003 als intensivist. Hij is werkzaam op de afdeling intensive care in het UMC St Radboud.

Sinds 1 januari 2010 is hij hoogleraar Experimentele intensivecaregeneeskunde aan de Radboud Universiteit Nijmegen.

WETENSCHAP = INTENSIVE CARE

Wetenschap = intensive care

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Experimentele intensivecaregeneeskunde aan het Universitair Medisch Centrum St Radboud/ de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 24 september 2010

door prof. dr. Peter Pickkers

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen
Fotografie omslag: Bert Beelen
Drukwerk: Drukkerij Roos en Roos, Arnhem

ISBN 978-90-816056-1-8

© Prof. dr. Peter Pickkers, Nijmegen, 2010

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Mijnheer de rector magnificus,
hooggeleerde collegae,
zeer gewaardeerde toehoorders,*

Als je ziek bent en je moet worden behandeld met medicijnen, dan moet je beseffen dat door onderzoek is vastgesteld dat die effectief werken en ook nog veilig zijn. Medisch wetenschappelijk onderzoek is van een niet te onderschatten belang en de enige weg naar verdere verbeteringen van diagnostiek en behandelingen voor patiënten.

De titel van mijn oratie luidt: 'Wetenschap = intensive care'. U begrijpt dat ik in het eerste deel van mijn rede het een en ander wil zeggen over hoe het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek bij mensen een intensieve aangelegenheid is geworden. In het tweede deel van mijn rede wil ik verkennen of de vergelijking ook andersom opgaat: is intensivecaregeneeskunde intussen een wetenschappelijk specialisme geworden? Met andere woorden: in hoeverre zijn de therapieën die we op de intensive care toepassen gebaseerd op wetenschappelijk bewijs en welke lessen we kunnen leren uit de klinische onderzoeken die de afgelopen jaren op de intensive care zijn uitgevoerd.

Twee onderwerpen, met aandacht voor de geschiedenis. Plus uitstapjes naar de interactie tussen bacterie en mens, en naar bloedvergiftiging of sepsis, een van de meest complexe en intrigerende ziektebeelden op de intensive care.

WETENSCHAP = INTENSIVE CARE

Proefpersonen en patiënten die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek moeten er op kunnen vertrouwen dat het onderzoek zorgvuldig en deskundig is opgezet en ook zo wordt getoetst en uitgevoerd. Sterker nog, met name een aspect als veiligheid dient optimaal gegarandeerd te zijn. Er is in het verleden op ongeoorloofde manier onderzoek verricht met mensen. Veelal waren het juist dit soort gebeurtenissen die aanleiding hebben gegeven tot meer stringente regel- en wetgeving. Het zijn schrikbarende voorbeelden die medisch onderzoek geen dienst bewijzen, maar aandacht ervoor is nodig om te begrijpen hoe de regelgeving tot stand is gekomen en tevens, en niet in het minst, ter nagedachtenis aan de slachtoffers ervan.

DE ONTWIKKELING VAN MEDISCH-ETHISCHE REGELGEVING

In de Tweede Wereldoorlog zijn op onvrijwillige basis medische experimenten uitgevoerd met mensen in concentratiekampen. Inhoudelijk zal ik niet in detail treden, omdat de mishandelingen die onder de noemer 'medisch onderzoek' gepleegd werden werkelijk misselijkmakend zijn en die doorgaans eindigden met de dood, mutilatie of permanente invaliditeit. Gevangenen werden gedwongen tot deelname. Van een *informed consent*, dat wil zeggen dat de deelnemer geïnformeerd werd en vrijwillig toestemming gaf, was geen enkele sprake. Tijdens het Neurenberg-tribunaal (*figuur 1*) werd door de verdedigers van de nazi's onder andere aangevoerd dat er geen juridische basis voor

veroordeling was, omdat er überhaupt geen wetgeving voor medisch onderzoek met mensen voorhanden was. De betrokkenen zijn veroordeeld en naar aanleiding van dit proces werden er voor het eerst afspraken gemaakt met betrekking tot de uitvoer van medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen. Vrijwillige toestemming van de betrokken persoon werd voor het eerst als absoluut noodzakelijke vereiste aangemerkt voordat medisch onderzoek mag plaatsvinden.

In de verklaring van Helsinki uit 1964, nog steeds de hoeksteen van de ethiek van onderzoek met mensen, werden de *informed consent*-condities versoepeld. De toestemming van een direct betrokkene, bijvoorbeeld de partner of een familielid, voldoet indien de patiënt zelf niet in staat is om toestemming te geven, zoals in situaties op de intensive care. Zo kan een onderzoek op een intensive care toch uitgevoerd worden als de patiënt zelf te ziek is of slapende gehouden wordt tijdens de behandeling en daarom niet zelf kan beslissen over deelname aan een studie.

Intrigerend genoeg is er van de afspraken beschreven in de Neurenberg-code nooit een afspiegeling terechtgekomen in de Duitse of Amerikaanse wetgeving met betrekking tot medisch onderzoek en ook de Helsinki-verklaring is juridisch niet bindend.



figuur 1

Ondanks deze goede initiatieven en afspraken heeft dit alles niet voorkomen dat er ongeoorloofd onderzoek met mensen werd en wordt verricht. Het Tuskegee syfilis experiment werd in Alabama in de Verenigde Staten pas in 1972 onder publieke druk beëindigd nadat de studie onbedoeld in de media terecht was gekomen. (figuur 2) In deze studie werd het spontane beloop van syfilis bij mannen vervolgd, terwijl er al lang een effectieve therapie voor-



figuur 2

handen was. Erger nog: de patiënten werd voorgehouden dat ze een behandeling kregen terwijl dit niet het geval was. Van de 400 patiënten waren er in 1972 nog maar 74 in leven. Veertig echtgenotes waren intussen besmet geraakt en 19 kinderen werden geboren met congenitale syfilis. Zo zijn er legio voorbeelden uit de afgelopen decennia tot en met heden, het ene nog schrijnender dan het andere. Medisch onderzoek is niet de juiste benaming van deze criminele praktijken en ik sta stil bij de gedachte aan de slachtoffers ervan.

Mijn derde voorbeeld laat zien dat het niet altijd zwart-wit, goed of slecht is. Er zijn ook medische experimenten verricht zonder toestemming van een ethische commissie waar vooral de goede bedoelingen en *drive* van de onderzoekers uit spreekt. Peter Safar, overleden in 2003, richtte de eerste intensivereafdeling van de Verenigde Staten op in 1958, en was de organisator van de eerste opleiding voor intensiveregeneeskunde ter wereld. Deze intensiverepionier is de grondlegger van de huidige reanimatiemethode waarbij onder andere mond-op-mond-beademing wordt toegepast. In 1957 werden onder zijn leiding een serie experimenten uitgevoerd bij gezonde proefpersonen die verslapt waren met curare, waarbij werd onderzocht welke techniek van mond-op-mondbeademing leidde tot de beste zuurstofsaturatie in het bloed bij de niet-ademende proefpersoon (figuur 3). Als de zuurstofsaturatie te ver daalde, werden de deelnemers geïntubeerd en beademd totdat de spierverslapper weer uitgewerkt was. Nadat de ethische commissie de experimenten niet goedkeurde, werden deze toch uitgevoerd in het weekend waarbij de onderzoekers zelf (en onverzekerd) als proefpersoon fungeerden. Het is goed afgelopen met de proefpersonen/onderzoekers. Een jaar later schreef hij het boek *ABC of Resuscitation*, dat de basis was voor de grootschalige reanimatietrainingen van vrijwilligers zoals die thans nog steeds wereldwijd plaatsvinden. Gevolg van dit onderzoek is dat tienduizenden mensen hun leven gered is; Peter Safar werd driemaal genomineerd voor de Nobelprijs voor geneeskunde. Het was illegaal en



figuur 3

risicovol, maar de onderzoekers vonden dit blijkbaar een handelbaar risico, en het heeft iets zeer relevants opgeleverd. Ik heb gemerkt dat verschillende mensen hierover zeer verschillend denken.

Ik geef u deze voorbeelden omdat de huidige wetgeving voor een groot deel is ontstaan in reactie op schandalen. Dit is op zich logisch en terecht, maar levert wellicht onbedoeld ook belangrijke nadelige effecten op. Als gevolg hiervan ontstonden tegenbewegingen. In 1996 werd in de Verenigde Staten de wetgeving juist weer versoepeld, nadat eerdere striktere regelgeving de vooruitgang op het gebied van acute en intensive-caregeneeskunde vrijwel tot een halt had gebracht. Europa loopt wat achter en gebruikt de Verenigde Staten ook niet als voorbeeld in deze. In 2001 is, met als doel harmonisatie binnen Europa, het *European Clinical Trials Directive* verschenen, in Nederland van kracht vanaf 2006. Hierin worden opnieuw geen uitzonderingen voor acute ziekte, spoedsituaties, of intensive care gemaakt. Dit heeft nadelige gevolgen voor patiënten met septische shock, hartstilstand, of trauma, die vaak wilsonbekwaam zijn door hun ziekte of medicatie, en waarbij de therapeutische *time-windows* klein zijn. Dat dit een effect heeft op de medische vooruitgang is evident. In de Scandinavische landen zijn na de invoering van het *European Clinical Trials Directive* een aantal medische onderzoeken bij acute patiënten stopgezet, omdat het met de meer stringente regelgeving niet meer mogelijk was patiënten te laten deelnemen. In een groot intensivereonderzoek naar het effect van toedienen van steroïden aan patiënten met septische shock bleek ook dat het vragen van *informed consent* de inclusie dermate vertraagde dat de trial niet succesvol voltooid zou kunnen worden. In tegenstelling tot de Scandinavische situatie werd na overleg met de Franse ethische commissie besloten om de *informed consent*-procedure aan te passen, waarna wel voldoende patiënten konden worden geïncludeerd. De studie kon succesvol worden voltooid en toonde uiteindelijk aan dat de overleving beter was in de behandelgroep.

Het mag duidelijk zijn dat ook ik volledig achter het ethisch gedachtegoed sta dat in de genoemde verklaringen beschreven staat. Er is, terecht, veel aandacht voor de bescherming van de proefpersoon en patiënt. Maar naar mijn mening is er onterecht weinig aandacht voor de nadelige effecten op de voortgang van de medische wetenschap en verbetering van de patiëntenzorg. Daarbij vind ik onze reactie niet goed. De uitbreiding van de regelgeving bedoeld om de patiënt te beschermen leidt tot steeds verdere toename van bureaucratie die afleidt van de hoofdzaak en niet alleen de medische vooruitgang, maar zelfs ook de veiligheid van de deelnemende patiënt niet ten goede komt. De gevolgen van de regelgeving voor de onderzoekers en voor de patiënt en proefpersoon zal ik aan de hand van een paar voorbeelden illustreren.

Ten eerste moeten we beseffen dat, hoewel eerlijkheid en veiligheid in medisch onderzoek van extreem belang zijn, dit door geen enkele wetgeving gegarandeerd kan worden.

Onze primaire reactie om voor iedere ‘medische misdaad’ nieuwe regels toe te voegen, heeft er onder andere toe geleid dat thans voor een onderzoeksaanvraag voor de ethische commissie 31 bijlagen moeten worden ingeleverd. De enorme bureaucratie die hiermee gepaard gaat, leidt af van het primaire doel: ethische toetsing inclusief kwalitatief goed onderzoek garanderen. Het gevolg is dat volgens veel onderzoekers de procedure voor het verkrijgen van toestemming te omslachtig is en onnodig lang duurt. Ook over het verkrijgen van toestemming van de ethische commissie is gepubliceerd. Van een recent multicenter onderzoek, uitgevoerd in Nederland, werd gemeld dat de toestemmingsprocedure twee jaar duurde en in totaal 42 kg papier en 136 e-mailberichten werden verstuurd, naast 172 telefoongesprekken die werden gevoerd. Ik bedoel dit niet als kritiek op een ethische commissie. Voor een ethische commissie wordt het ook steeds moeilijker om in een positie tussen onderzoeker en wetgever te intermedieëren: tussen wat de onderzoeker, tevens expert op het betreffende gebied, wil en haalbaar acht en wat mag binnen de huidige wetgeving. Het mag u duidelijk zijn: uitvoering van wetenschappelijk onderzoek met mensen is ‘intensive care’ geworden.

DE GEVOLGEN VAN REGELGEVING VOOR DE PROEFPERSOON EN DE PATIËNT

De uitbreiding van de bureaucratie kan demotiverend werken voor de onderzoekers en de medische voortgang vertragen. Je zou kunnen stellen dat dat de prijs is om de patiënt te beschermen. Uiteraard is dit voor een belangrijk deel waar, maar een overmaat aan regelgeving en bureaucratie kunnen ook een ongunstig effect voor de patiënt hebben. We moeten oppassen dat de bureaucratie niet tegen ons en de proefpersoon of patiënt gaat werken. Het doel om de proefpersoon of patiënt goed te informeren en een vrijwillige keuze voor te leggen kan door de bureaucratie worden voorbijgestreefd. Daarmee kan de huidige wetgeving zelfs tot een schijnveiligheid leiden.

In weinig landen is de bureaucratie zo uitgebreid als in de Verenigde Staten. Er zijn duidelijke signalen uit de praktijk dat dit juist een *ongunstige* ontwikkeling is, ook, en zelfs met name, voor de patiënten. Ik geef u nog een voorbeeld. Oncologische patiënten die uitzaaiingen van een vorm van kanker hadden die niet meer behandelbaar was, konden in onderzoeksverband chemotherapie krijgen met als doel de bijwerkingen vast te leggen en niet om hun prognose te verbeteren. Achteraf werd gevraagd of ze hiervan op de hoogte waren: 74 procent van de patiënten wist het niet! Hoe kan dat? Alles was volgens de regels gegaan en er was door iedere patiënt ook een overeenstemmingsverklaring, het eerder genoemde *informed consent*, getekend. Blijkbaar komt de uitgebreide informatie niet aan. De handtekening staat er, maar de patiënt denkt onterecht dat hij meedoet aan een onderzoek om zijn prognose te verbeteren. In een andere onderzoek bleek achteraf dat een belangrijk deel van de patiënten überhaupt niet wisten dat ze deelnamen aan een trial. Een van de redenen bleek te zijn dat het *informed consent*-formulier slechts één van vele formulieren te zijn die bij ziekenhuisopname in de Verenigde Staten ondertekend dienen te worden. Het probleem is dat het op papier

allemaal klopt, en iedereen officieel tevreden is, maar het ware beter als we meer gevoel zouden kunnen opbrengen voor het feit dat een overvloed aan formulieren niet meer gelezen wordt en ongezien ondertekend worden. Door de bureaucratie die de wetgeving veroorzaakt zijn we ons doel voorbijgeschoten.

Willen we weer waarde geven aan de term *informed consent*, dan dient naar mijn mening niet de hoeveelheid informatie uitgebreid te worden. Er dient niet een formulier toegevoegd te worden, er dienen niet meer regels te worden verzonnen om dit af te dwingen. De verbetering moet gezocht worden in de kwaliteit en de manier waarop informatie wordt overgebracht, dit kan beter. Meer aandacht voor de hoofdboodschap, minder aandacht voor bijzaken en details.

Het is voor een ethische commissie vaak niet mogelijk om na de afgegeven goedkeuring voor de uitvoer van een studie, de praktische uitvoer te vervolgen, terwijl dat juist essentieel is. De onderzoekers kunnen dit zelf deels opvangen. Zo worden de onderzoeken van onze intensive care gecontroleerd door onderzoekers van de afdeling farmacologie-toxicologie en vice versa. Dit is het leerzaam voor de onderzoekers, verbetert de kwaliteit van ons werk, en omdat we elkaar een dienst bewijzen kan het met gesloten beurs.

Daarnaast is het meest essentiële van de procedure de manier waarop de arts aan de patiënt toestemming vraagt. Het zou vrij gemakkelijk zijn om standaard geluidsopnames te maken van het *informed consent*- gesprek en deze toe te voegen aan het onderzoeksdossier van de patiënt. Tien procent van de geïncludeerde patiënten zou steekproefsgewijs gecontroleerd kunnen worden. Toen ik verleden week telefonisch een nieuwe credit card aanvraag, werd me gemeld dat het gesprek werd opgenomen, waarom zou het niet in het onderzoek kunnen? Pas dan kan men zich een idee vormen of er op een eerlijke manier het doel van de studie en de voordelen en nadelen van deelname aan een studie zijn besproken. Hiermee wordt ook het proces van *informed consent* vragen toetsbaar gemaakt. Dit zou naar mijn mening een daadwerkelijke kwaliteitsverbetering kunnen opleveren op het gebied van medisch onderzoek met mensen en van meer waarde zijn dan een groot deel van de documenten die nu aangeleverd dienen te worden.

Niet alleen in onderzoek is de toenemende bureaucratie een bedreiging. Toen het kabinet-Balkenende iv aantrad, werd gemeld dat 'mensen die een vak uitoefenen – onder andere hulpverleners en onderzoekers – veel te veel tijd kwijt zijn aan papieren rompslomp en vergaderingen'. Er was het voornemen 'hun liefde voor het vak, hun professionaliteit, deskundigheid en betrokkenheid weer in het volle licht te laten komen'. Er zijn belangrijke hindernissen bij het tot uitvoer brengen van de bedoelde deregulatie. De eerste en mijns inziens belangrijkste is de zogenaamde 'aantrekkelijke vermomming'. 'Papieren rompslomp' heet in de beleidspraktijk nooit 'papieren rompslomp'. Papieren rompslomp vermomt zich als 'kwaliteitsbewaking', 'publieke verantwoording', of 'transparantie'. De columnist Trappenburg meldde al dat het gemakkelijk is om te strijden tegen bureaucratie, overbodige managers en rompslomp, maar het is veel moeilijker om stelling te nemen tegen verantwoording, kwaliteitsbeleid, en transparantie.

Het lijkt een patstelling en de vraag is hoe dit beter kan. Ook ik vind dat maximale transparantie moet worden nagestreefd. Een trial genereert waardevolle data, maar patiënten zullen alleen hun voordeel ermee doen als de clinici vertrouwen hebben in de uitvoer, analyse en rapportage van de trial. Diverse keren zijn onderdelen hiervan fout gegaan bij trials uitgevoerd op de intensive care, ook bij de IC-trials die ik eerder als voorbeeld noemde. Inclusiecriteria werden gedurende de trial onvermeld gewijzigd, geïncludeerde patiënten werden weggelaten uit de analyse, de rol van de sponsor werd niet vermeld, allemaal zaken die achteraf aan het licht kwamen en het vertrouwen in de uitkomst ernstig ondermijnen. Dit is al sterk verbeterd door het oprichten van toegankelijke databases zoals *www.clinical-trials.gov* waarin deze zaken vermeld staan, maar het zou nog beter kunnen. Naar mijn mening zou gepubliceerd moeten worden hoe de trial werd ontwikkeld, de belangrijke overwegingen met betrekking tot het trial-ontwerp, het statistisch plan voor data-analyse, interpretatie en rapportage. Dit is met name nodig voor de grote fase 3 interventietrials. En het kan: recent is dit op deze manier gedaan voor de ProwessShock-trial.

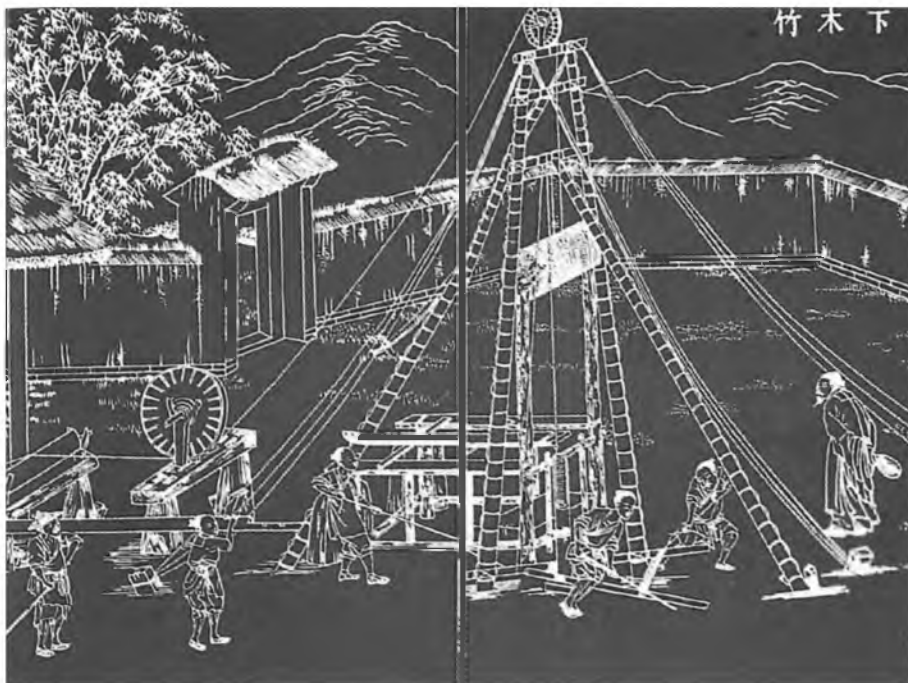
Zoals gezegd is dit naar mijn mening van groot belang voor grote fase 3 klinische trials, maar ik ben eveneens van mening dat je exploratief onderzoek naar nieuwe mechanismen of toepassingsgebieden van nieuwe medicijnen juist niet moet verlammen met de eis dat de eindpunten tot in detail worden vastgelegd. Nieuwe ontdekkingen worden niet gedaan door van te voren alles vast te timmeren en daarmee de mogelijkheid om in te gaan op onverwachte bevindingen onmogelijk te maken. Dit is juist een voorbeeld hoe de bureaucratie in deze gevallen te ver is doorgeschooten en vooruitgang wellicht onbedoeld, maar zeker onnodig remt zonder dat het op enigerlei wijze een positief effect heeft voor de patiënt heeft.

De weg terug naar minder bureaucratie zal zeer moeizaam zijn en ik verwacht dat er niet veel regels geschrapt zullen gaan worden. Om professor Chiel Hekster te citeren: "Ik heb zorg dat we in onze ijver om ons overregeld systeem bij te sturen, regels gaan opstellen hoe we regels gaan schrappen." Daarnaast zijn de regels gemaakt door de overheid en buiten de directe invloedssfeer van de onderzoekers die ermee moeten werken. Maar de eerste stap is signalering. In de tussentijd moeten onderzoekers en leden van de ethische commissie creatief zijn binnen de kaders van vele wettelijke regelingen en naar eer en geweten goed onderzoek mogelijk blijven maken.

INTENSIVE CARE = WETENSCHAP?

In het tweede deel van mijn rede wil ik u meenemen naar een ander onderwerp dat mij bijzonder boeit. Dat wetenschap intensive care is geworden is evident, maar gaat de vergelijking ook andersom op? Is intensivecaregeneeskunde intussen een wetenschappelijk specialisme? Ik wil een aantal zaken aanstippen met betrekking tot het aantal onderzoeken, de methodologie en de kwaliteit van IC-studies gerelateerd aan het feit dat intensivecaregeneeskunde een relatief jong vak is.

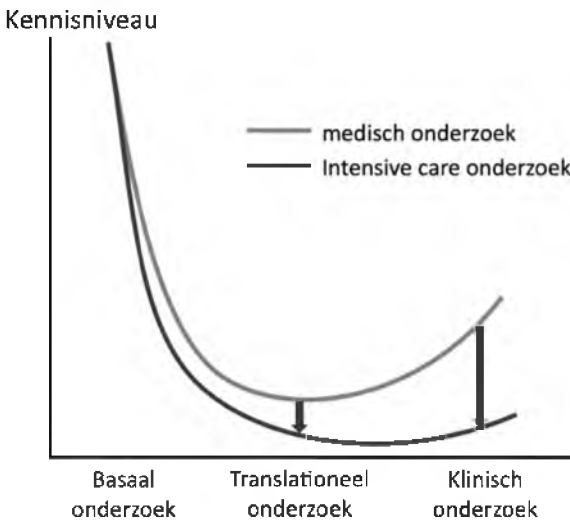
Op het gebied van de intensiveregeneeskunde zijn er nog maar relatief weinig grote klinische onderzoeken gedaan. Behandelingen op de intensive care waren en zijn voor een belangrijk deel gebaseerd op kennis van hoe het menselijk lichaam werkt, inzicht in de effecten van ziekte hierop en ‘vakmanschap’. Dat is minder wetenschappelijk, maar onderschat de waarde hier niet van! Tegelijkertijd is intensiveregeneeskunde het specialisme dat het meest heeft geprofiteerd van de technologische vooruitgang van de laatste twintig jaar en waar nieuwe technieken en behandelingen snel van *bench* naar *bedside* zijn gekomen. Maar, zoals gezegd, de wetenschap op de intensive care is ‘jeugdig’ – de term ‘staat in de kinderschoenen’ wil ik vermijden. Ter vergelijking: ik ben gepromoveerd op onderzoek naar de vaatverwijdende effecten van medicijnen die bij patiënten met hoge bloeddruk worden gebruikt. De eerste publicatie gerelateerd aan hoge bloeddruk komt uit 2000 voor Christus (*figuur 4*), waarin werd afgebeeld dat arbeiders in een zoutmijn in China een ‘verharding’ van hun pols kregen als ze te veel zout aten. De eerste publicatie over hoge bloeddruk! Nog geen zestig jaar geleden, tijdens de polioepidemie in Kopenhagen in 1952, was er de noodzaak om grote aantallen patiënten gedurende een langere tijd te beademeren en dit moment kan worden beschouwd als de



figuur 4

geboorte van de intensive care. Vierduizend jaar hypertensieonderzoek, nog geen zestig jaar intensivecareonderzoek. Als je het zo bekijkt is het geweldig wat we al op de ic bereikt hebben.

Een ander aspect speelt ook mee. Medisch wetenschappelijk onderzoek kun je grofweg opsplitsen in drie delen. Basaal wetenschappelijk onderzoek speelt zich in een laboratorium af. In geïsoleerde cellen of dierexperimenteel worden de effecten van een medicijn onderzocht. Translationeel onderzoek bepaalt of een basaal wetenschappelijke ontdekking bij de mens een rol speelt. Klinisch onderzoek stelt het nut voor de patiënt vast. Op basaal wetenschappelijk terrein en moleculair gebied zijn grote vorderingen gemaakt, de vertaalslag naar de patiënt is echter op zijn minst moeizaam te noemen. Hierdoor lopen we in de kliniek steeds verder achter ten opzichte van het basaal wetenschappelijke kennisniveau. De toenemende achterstand van translationeel en klinisch onderzoek signaleerde professor Paul Smits in zijn oratie in 1996 al. Bijna vijftien jaar later en zeker wat betreft ziektebeelden relevant voor de intensive care geldt dat deze hiaat groter is dan ooit (figuur 5). Vanuit onze afdeling voeren we onderzoek uit op alle drie de niveaus, met nadruk op het translationele onderzoek. Naast verdere uitbouw hiervan is het mijn voornemen om met name het klinisch onderzoek verder te ontwikkelen en dit ook te doen in samenwerking met andere ic-afdelingen in Nederland en daarbuiten. De eerste stappen moeten genomen worden met als doel in een nationaal samenwerkingsverband klinisch relevante vragen rechtstreeks vanuit de dagelijkse praktijk op te



figuur 5

lossen. Dit vraagt inspanningen en onderling vertrouwen, maar zou in de goed georganiseerde en kwalitatief hoogwaardige intensiveregeneeskundige zorg in Nederland zeer goed uitgevoerd kunnen worden.

Randomized controlled trials op de intensive care

Bij grote klinische onderzoeken worden patiënten ingedeeld in een groep die de standaardbehandeling krijgt plus het te onderzoeken middel, of in een groep die de standaardbehandeling krijgt plus een placebo, een nepmiddel. Dit soort onderzoek wordt een *randomized controlled trial* (RCT) genoemd en beschouwd als de hoogste vorm van bewijsvorming. Vele behandelingen die op de intensive care worden uitgevoerd zijn niet gebaseerd op RCT's. Toch weten we dat behandeling met noradrenaline om de bloeddruk te verhogen, of beademing om het zuurstofgehalte in het bloed op peil te houden een patiënt kan redden, al was het alleen maar omdat staken van deze behandelingen, wat soms nodig is, gepaard gaat met een snel overlijden van de patiënt. De vergelijking met parachutespringen wordt wel gemaakt: er is geen RCT-onderzoek uitgevoerd waarbij de ene helft van de proefpersonen wel en de andere helft geen parachute kreeg, om onomstotelijk vast te stellen dat het gebruik van een parachute leidt tot een betere overleving, maar gebruik die parachute toch maar. De hoogste vorm van *evidence based medicine* is niet altijd mogelijk.

Desalniettemin zult u begrijpen dat ook op de intensive care behandelingen zo veel mogelijk aangetoond nuttig moeten zijn. Naast het beperkt aantal RCT's op het gebied van intensiveregeneeskunde, is de kwaliteit jammer genoeg ook niet altijd optimaal. In 2008 werd gepubliceerd dat er wereldwijd slechts 72 IC-RCT's zijn uitgevoerd met minimaal 50 deelnemende patiënten en overleving als uitkomstmaat. Slechts 10 studies lieten een positief effect op overleving zien, 62 studies lieten geen effect of zelfs een negatief effect op de overleving zien. Deze teleurstellende resultaten kunnen voor een deel verklaard worden doordat te weinig patiënten onderzocht werden. Een studie heeft dan te weinig *power* om überhaupt een verschil te kunnen aantonen. Bijna eenderde van de studies beschreef niet adequaat de statistische powerberekening, en 40 procent van de sepsisstudies was te klein om überhaupt een effect op overleving aan te kunnen tonen.

De laatste tien jaar gaat het wel wat beter: in de periode 2000-2005 verschenen er voor het eerst een aantal grote RCT's die laten zien dat verschillende behandelingen op de intensive care daadwerkelijk leiden tot een betere overleving. Strikte glucoseregulatie, het toedienen van steroïden, geactiveerd proteïne C, beademen met kleinere teugen, om er een aantal te noemen. En deze positieve resultaten werden grotendeels enthousiast ontvangen en geïmplementeerd in de dagelijkse praktijk. Het probleem is dat de afgelopen vijf jaar een aantal van deze interventies opnieuw werd onderzocht met de bedoeling de gunstige effecten te bevestigen, maar dat geregeld geen gunstig effect meer werd gezien. Door deze situatie met betrekking tot het klinisch onderzoek op het gebied van

de intensiveregeneeskunde (onderzoeken met veel beperkingen, negatieve trials, te kleine trials, onvermogen om positieve bevindingen te bevestigen, et cetera) kunnen artsen ontmoedigd raken en ernaar neigen om meer waarde te hechten aan hun eigen, uiteraard altijd relatief beperkte, ervaring met een bepaalde behandeling. Uiteraard dient er ook hier weer een balans te zijn tussen *'Literature is rubbish, do whatever you want'* versus *'Do not think, follow the protocol'*. Nuance met kennis van zaken en ruimte om te denken is juist en met name op de intensive care van groot belang.

Als een RCT geen gunstig effect van een behandeling heeft aangetoond, wil dat dan zeggen dat het geteste middel nutteloos is? Zeer waarschijnlijk niet. Een van de zaken die een grote rol spelen bij het onderzoek bij bijvoorbeeld de septische patiënt is de complexiteit van de ziekte, de heterogene groep patiënten die het betreft, en het feit dat we niet goed weten in welke fase van de ziekte de patiënt zich bevindt. Ik kom zo op terug op het belang hiervan.

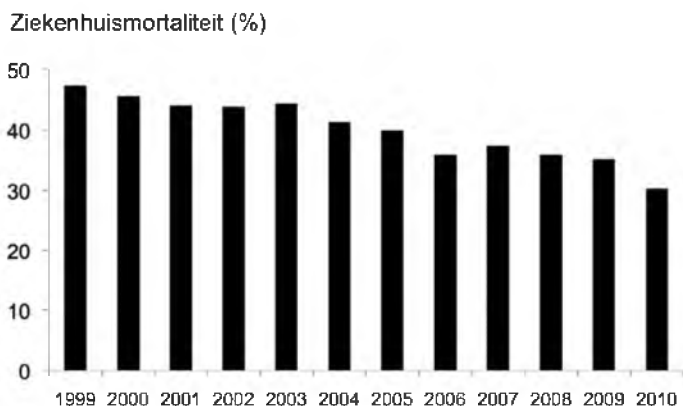
Dat er geen verschil is gevonden tussen de groep die met het nieuwe middel werd behandeld ten opzichte van de placebogroep, wil niet zeggen dat er binnen de groep die behandeld werd er geen patiënten waren die daar voordeel van hadden. Het gunstige effect kan teniet worden gedaan door een ongunstig effect bij een ander deel van de onderzochte patiënten.

Met betrekking tot een aantal behandelingen zijn er intussen meerdere trials uitgevoerd waarbij in totaal intussen duizenden patiënten zijn onderzocht. Meestal is het zo dat een of een aantal studies een gunstig effect van het geteste middel aantoonde, maar dat andere studies dit niet konden bevestigen. Dit geldt bijvoorbeeld voor strikte glucoseregulatie op de intensive care, in welk kader al ruim 10.000 patiënten in verschillende trials zijn onderzocht. Naar mijn mening is in dergelijke gevallen opnieuw een onderzoek met vergelijkbare opzet uitvoeren van weinig waarde. Ook alle data op een hoop gooien en het totale gemiddelde uitrekenen, een meta-analyse, is van relatief beperkte waarde. Het zou ons verder brengen om te achterhalen welke patiënteigenschappen van voorspellende waarde zijn of een bepaalde therapie voor die patiënt van nut gaat zijn. Dit soort analyses die achteraf uitgevoerd worden heten post-hoc analyses en worden, onder andere vanwege het feit dat ze achteraf uitgevoerd worden, als wetenschappelijk inferieur gezien. Dat is naar mijn mening niet terecht. Ik ben erachter gekomen dat mijn hele leven een grote post-hoc analyse is! Onze persoonlijke vooruitgang is feitelijk een continue analyse welke acties in welke situaties achteraf gezien van nut waren en welke niet, post-hoc analyse *pur sang!* Dit wordt ten onrechte genegeerd in de medische wetenschap en in vind dat de post-hoc analyse omarmd dient te worden.

Ondanks de problemen met RCT's op de IC hebben we toch veel geleerd van de trials die de afgelopen decennia op de intensive care zijn uitgevoerd. De gedachte voorheen was:

'Ik heb een ernstig zieke patiënt, ik moet dus ook met grof geschut komen om deze ziekte te bestrijden'. Patiënten werden 'agressief' behandeld: diep gesedeerd, kregen veel transfusies, veel voeding, een hoge *cardiac output* werd nagestreefd, er werd stevig beademd met grote teugen en de bloedsuikers werden aanvankelijk vrijwel niet en daarna juist weer zeer strak gereguleerd. De laatste jaren ben ik meer tot het inzicht gekomen dat we de ernstig zieke ic-patiënt vooral 'voorzichtig' moeten behandelen. Niet te diep sederen, anemie accepteren, juist niet teveel voeden, beademen met kleine teugen, bloedsuikers reguleren, maar niet te strak, monitoring zo minimaal invasief mogelijk. Dus eigenlijk juist zo weinig mogelijk doen, zou je kunnen zeggen, of beter nog: wel veel doen maar op een voorzichtige manier. Dit is een bijzondere ontwikkeling, men zou verwachten dat we steeds agressiever zouden worden in de loop der tijd en helemaal op de intensive care.

In Nederland wordt bijgehouden hoe het gaat met patiënten die op de intensive care hebben gelegen. De database van de stichting Nederlandse Intensive Care Evaluatie (NICE) wordt opgebouwd sinds 1999, is uniek in de wereld, en bevat thans gegevens van ruim 400.000 ic-patiënten. Voor mijn oratie heb ik van dr. Nicolette de Keizer van het NICE-bestuur de gegevens gekregen van een kleine 27.000 septische patiënten in de database. De kans om gedurende het ziekenhuisverblijf te overlijden is in tien jaar gedaald van 47 naar 37 procent (figuur 6). We hebben dingen geleerd en het gaat aanzienlijk beter, maar heel spectaculair is 1 procent vooruitgang per jaar niet en van hele grote doorbraken is toch geen sprake. Een van de redenen daarvan is naar mijn mening onze dwaze zoektocht naar de zogenaamde *magic bullet*, de therapie of het medicijn waar alle patiënten baat bij zullen hebben. Hierop wil ik dan ook wat dieper op ingaan. Laten we als voorbeeld weer de septische patiënt nemen.



figuur 6

SEPSIS

Sepsis, in het Nederlands ook wel bloedvergiftiging genoemd, veroorzaakt wereldwijd vier tot zes miljoen slachtoffers per jaar, vergelijkbaar met het aantal sterfgevallen ten gevolge van borst-, darm- en longkanker gezamenlijk. Het is wellicht niet onverwacht dat de bacterie het van ons kan winnen. Ze bestaat al veel langer. Wij, de mens, bestaan pas zo'n 200.000 jaar, terwijl de restanten van de 'oudste' bacterie gevonden zijn in vulkanisch gesteente van ruim 3 miljard geleden. Ze zijn ook met meer. Een menselijk lichaam bestaat uit ongeveer 10^{14} cellen, terwijl we per persoon circa 10^{15} bacteriën met ons mee dragen. We zijn feitelijk tien keer meer bacterie dan mens! Indien een bacterie niet alleen wordt meegedragen, maar een infectie veroorzaakt, dan kan dat leiden tot sepsis. Sepsis is een complex syndroom en de patiëntengroep is zeer heterogeen. Deze heterogeniteit van de septische patiënt is naar mijn mening een belangrijke reden van de negatieve uitkomsten van de trials. Wat dat betreft zouden we kunnen leren van de manier hoe onderzoek wordt uitgevoerd in de oncologie. Bij de patiënt met kanker zijn het type kanker (bijvoorbeeld borstkanker), de stadiëring (bijvoorbeeld wel/niet pathologische klieren aanwezig), biotypering (bijvoorbeeld de aanwezigheid van oestrogenreceptoren) na veel medisch onderzoek bepalend geworden voor de uiteindelijke therapie. Patiënten met verschillende soorten kanker krijgen uiteraard verschillende soorten therapie. Bij sepsispatiënten kan de primaire infectie in verschillende organen aanwezig zijn, veroorzaakt worden door verschillende soorten bacteriën, en zijn onder andere de comorbiditeit en de fase van de ziekte van groot belang voor het beloop en de uitkomst. Recent is gepubliceerd dat de patiënteigenschappen voor 45 procent, de sepsis voor 20 procent en de reactie van het lichaam op de infectie voor 35 procent bijdragen aan de uiteindelijke uitkomst voor de patiënt. William Osler had dit al in 1904 door: 'Het is belangrijker om te weten wat voor een soort persoon de ziekte heeft, dan wat voor een ziekte deze persoon heeft'. Toch lijkt het of we denken we dat alle septische patiënten hetzelfde zijn en zijn we op zoek naar de *magic bullet*, het wondermiddel waar iedereen beter van wordt. Maar het is uiteraard ridicuul om te veronderstellen dat een zeventigjarige patiënt met sepsis door een pneumococ in zijn long die tien dagen aan de beademing ligt en bekend is met COPD net zoveel baat van een bepaalde behandeling zou hebben als een twintigjarige niertransplantatiepatiënt die immuunsuppressiva gebruikt met een urosepsis door e.coli sinds één dag. Ze zijn volstrekt onvergelijkbaar, maar zijn beiden septisch en zouden daarom in hetzelfde onderzoek kunnen vallen en dezelfde behandeling kunnen krijgen. U begrijpt dat het moeilijk is om een gunstig effect van een bepaald middel voor deze verschillende patiënten aan te tonen.

Een prachtige anekdote met betrekking tot de *magicbullet*-manier van medisch onderzoek doen is van de Italiaanse intensivereprofessor Luciano Gattinoni. Hij verhaalde over het onderzoek van de Italiaanse zeevaart in de zeventiende eeuw. Geregeld kwamen schepen niet meer terug en men vroeg zich af hoe dit kwam. Kwam de bemanning om

van de dorst, honger of van de kou? Om dit te achterhalen werd een wetenschappelijk onderzoek ontworpen waarbij één schip werd toegerust met alleen drinken aan boord, één schip met alleen voeding en één met alleen kleren. Op het eerste schip kwam de bemanning om van honger en koude, op het tweede van dorst en koude, en ook de bemanning van het derde schip overleed uiteraard zonder eten en drinken, 'but', in Engels met zwaar Italiaans accent, 'they died well-dressed'. Voor Italianen maakt dat de dood wellicht acceptabel. Ik denk niet dat de anekdote op waarheid is gebaseerd, maar hij illustreert wel de valkuil van de zoektocht naar de *magic bullet*. De *magic bullet* bestaat niet en medisch onderzoek en behandeling van de sepsische patiënt moet veel meer afgestemd worden op de individuele patiënt.

Naast de eerder genoemde co-varianten is recent duidelijk geworden dat na de overmatige immuunrespons in het begin van de sepsis, er een langdurige fase van immunologische verlamming optreedt die gepaard gaat met verhoogde gevoeligheid voor nieuwe infecties en andere complicaties. In vele trials is getracht de immuunrespons van sepsispatiënten te onderdrukken, zonder dat werd bepaald in welke fase van de sepsis de patiënt was. Wellicht is het inderdaad nodig om bij sommige patiënten het immuunsysteem te remmen, maar is het bij anderen juist nodig het immuunsysteem te stimuleren en gaan we dus van een standaardtherapie naar een op maat gesneden therapie. Deze nieuwe benadering van de behandeling van de sepsische patiënt gaan we dit binnenkort nader onderzoeken.

Het ziektebeeld sepsis illustreert ook het belang van translationeel onderzoek. Van basaal wetenschappelijk ontdekkingen moet worden aangetoond of ze ook een rol van betekenis spelen bij de mens. In Nijmegen maken we sinds 2006 gebruik van het 'humane endotoxinemie-model' om processen tijdens de afweerreactie van het lichaam te onderzoeken en de beïnvloeding hiervan door verschillende medicijnen te bepalen. Dit onderzoeksmodel is redelijk uniek en er wordt in slechts enkele instituten ter wereld gebruik van gemaakt. Het is een flinke klus geweest om het operationeel te krijgen, maar, zoals ik meldde in het eerste deel van mijn rede, werd er door onze ethische commissie actief en creatief meegedacht om binnen de kaders van de vele wettelijke regelingen dit model verantwoord mogelijk te maken. Waarvoor dank en hulde. Ik zal u wat achtergrondinformatie geven voordat ik verder inga op dit translationeel model waarmee de immuunrespons bij de mens onderzocht kan worden.

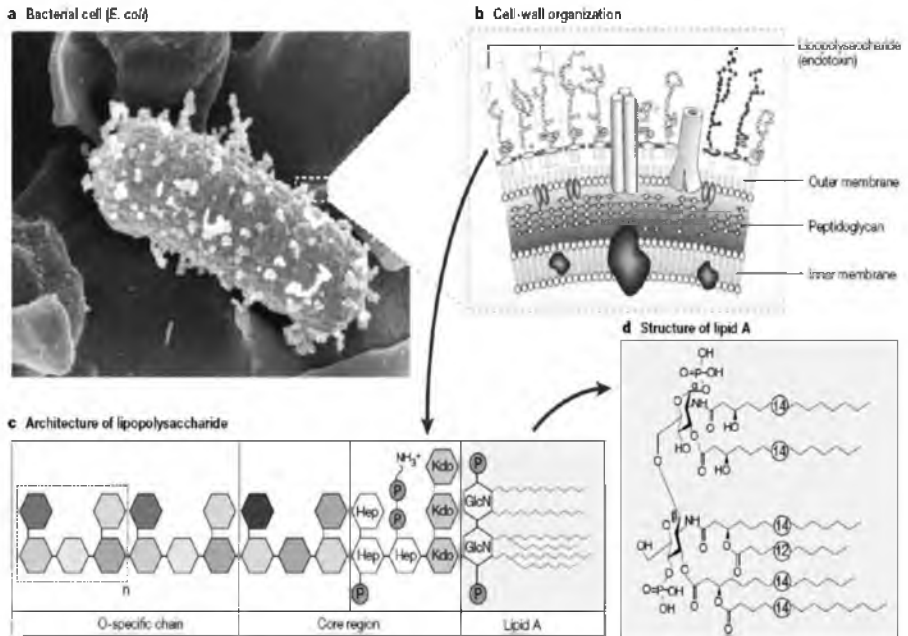
HOE HERKENT ONS LICHAAM EEN BACTERIE?

Circa 400 voor Christus dacht Hippocrates al dat 'ziekte veroorzaakt moest worden door een gif', een voor die tijd revolutionaire gedachte. Maar wat was dit gif en hoe herkent ons lichaam dit? Een bacterie bevat giftige bestanddelen die vrijkomen (*figuur 7*); het lichaam reageert hierop. Slechts zo'n twintig jaar geleden werd ontdekt dat immuuncellen specifieke 'antennes' hebben om bestanddelen van bacteriën te herkennen. Via een



figuur 7

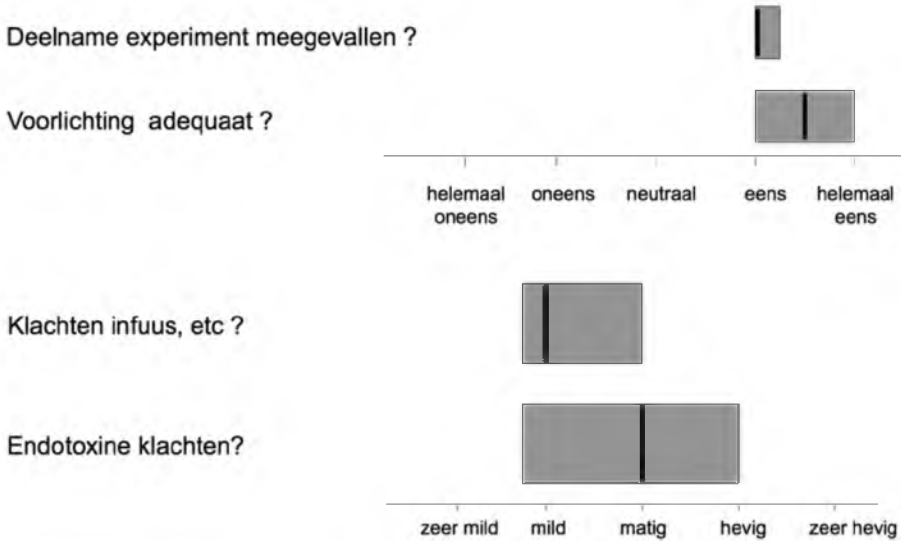
van deze specifieke receptoren, de Toll-like receptor 4, wordt een bestanddeel van de celwand van bacteriën herkend. De hierop volgende cascade is essentieel om de bacterie uit de weg te ruimen. Dit bestanddeel uit de celwand van een bacterie heet endotoxine, ook wel lipopolysaccharide (*figuur 8*). Endotoxine kan, in zeer lage dosering en helemaal opgezuiverd, voor onderzoeksdoeleinden worden toegediend aan dieren of mensen. De endotoxine wordt herkend door de Toll-like receptor 4, het lichaam 'denkt' dat er een bacterie in de bloedbaan is en gedurende enkele uren volgt een felle immuunreactie. Deze gaat gepaard met griepachtige verschijnselen en andere veranderingen in het lichaam zoals we die ook zien bij een septische patiënt. Omdat we precies weten wanneer en hoeveel endotoxine we toedienen, kunnen we zeer nauwkeurig de immuunrespons vervolgen en de effecten van bijvoorbeeld medicijnen op de immuunrespons onderzoeken. De experimenten zijn veilig, maar wel belastend voor de proefpersoon, die zich gedurende een aantal uren ziek voelt. We besteden veel tijd aan de voorlichting van vrijwilligers over wat ze te wachten staat, voordat ze beslissen om mee te doen. Om te achterhalen of we dit goed genoeg doen, hebben we na afloop van het endotoxine-experiment gevraagd wat ze ervan vonden en gelukkig wordt de



figuur 8

voorlichting als goed en het ondergaan van het experiment als haalbaar beoordeeld (figuur 9). Dit model is een van de mooiste manieren om translationeel de immunrespons bij de mens te onderzoeken en we maken er zeer intensief gebruik van. Thans lopen er projecten waarbij deze experimenten worden uitgevoerd en de invloed van adenosine, heme-oxygenase, ijzer, en het cholinerge anti-inflammatoire pathway op de immunrespons bij de mens wordt onderzocht.

Ook voor de onderzoekers en studenten die meehelpen bij het onderzoek is het een hele opgave. Beginnen om 7:15 uur en klaar om 21:30 uur om één endotoxine-experiment te voltooien zijn eerder regel dan uitzondering. Maar toch zijn de studenten feitelijk zonder uitzondering enthousiast. Ik hecht er waarde aan om te benadrukken dat geneeskunde een academische opleiding is. Ik wil de studenten bijbrengen dat we zelf verantwoordelijk zijn om dingen uit te zoeken, nieuwe ontdekkingen te doen, en voor vooruitgang te zorgen. Het is hard werken, maar leuk en leerzaam. Het hele spectrum van onderzoek uitvoeren komt voorbij: van proefpersonen screenen, uitleggen wat er gaat gebeuren, bloedprikken, hartfilmpje draaien, het experiment uitvoeren, de data verzamelen en analyseren, statistiek erop doen en rapporteren in een verslag en tijdens een presentatie.



figuur 9

Voordat een nieuw middel aan een patiënt met sepsis wordt gegeven is het van belang te onderzoeken of het beoogde mechanisme bij de mens een rol speelt tijdens een ontstekingsreactie. Zo werd aangetoond dat bij dierexperimentele sepsis de vaatverwijdende stof stikstofmonoxide van groot belang was voor het ontstaan van shock. Deze stof wordt met name aangemaakt door twee enzymen, waarvan er een altijd werkzaam is (eNOS genaamd) en het andere enzym alleen gaat werken tijdens ernstige infecties (iNOS genaamd). Er was een stof beschikbaar, L-NMMA, die beide enzymen remt en zonder veel translationeel voorwerk werd een studie opgezet naar de effecten van L-NMMA bij septische patiënten. Het bleek dat L-NMMA inderdaad de bloeddruk kon verhogen, maar ook bleek dat dit jammer genoeg gepaard ging met niet een betere, maar juist een slechtere overleving van de patiënten die L-NMMA hadden gekregen. Later werd bij dieren aangetoond dat niet-selectieve remming van beide enzymen ongunstige effecten heeft op de functie van verschillende organen. In tegenstelling hiermee heeft onder andere Suzanne Heemskerk van onze groep aangetoond dat selectieve remming van iNOS de nierfunctie tijdens de endotoxine-experimenten en bij patiënten met sepsis kan verbeteren. Als deze kennis voorafgaand aan de L-NMMA-trial beschikbaar was geweest, was wellicht voor een selectieve remmer van het iNOS gekozen in plaats van de niet-selectieve remmer en was de uitkomst op overleving mogelijk gunstiger geweest. Gedegen translationeel onderzoek is van zeer groot belang.

Dit soort translationeel onderzoek is kostbaar en voornamelijk ‘investigator-driven’, hetgeen betekent het vanuit ons, de onderzoekers, geïnitieerd wordt. De financiering rond krijgen om een dergelijk project uit te voeren is een belangrijke hindernis. Voor bijvoorbeeld diabetes, of hart-, en nierziekten wordt een deel van het onderzoek betaald vanuit de collectebusfondsen. Omdat er geen ‘Sepsis-Stichting’, ‘Vereniging tegen Bloedvergiftiging’, of überhaupt een patiëntenvereniging voor IC-patiënten bestaat, is onderzoek op dit gebied vrijwel volledig afhankelijk van subsidiëring vanuit de overheid, hetgeen in de huidige tijd een risicovolle situatie is. Ik zou willen pleiten voor de oprichting van een algemeen onderzoeksfonds waar grote farmaceutische bedrijven een bedrag in kunnen storten. Het geeft de farmaceutische industrie de mogelijkheid bij te dragen aan de medische vooruitgang, los van hun eigen commerciële belangen. Vanuit een dergelijk fonds zou onafhankelijk medisch wetenschappelijk onderzoek kunnen worden gefinancierd, met name gericht op patiënten met ziektebeelden voor wie thans geen fonds of stichting bestaat, zoals voor de sepsische patiënt.

Dames en heren, ik heb u verteld over hoe de uitvoer van medisch wetenschappelijk onderzoek een intensieve aangelegenheid is geworden en dat we naar mijn mening moeten gaan oppassen dat de bureaucratie niet alleen lastig is voor de onderzoeker, maar zelfs ook de patiënt tekort gaat doen. Dat andere zaken dan uitbreiding van de bureaucratie een grotere impact zouden kunnen hebben op de verbetering van de kwaliteit van medisch wetenschappelijk onderzoek. Dat wetenschap = intensive care is duidelijk, of intensive care = wetenschap is wellicht minder evident. Voor een ‘jonkie’ onder de medische specialismen doen we het nog niet zo slecht, maar het kan beter. Naar mijn mening worden patiëntengroepen niet gedifferentieerd genoeg onderzocht en moet er onder andere meer aandacht komen in welke fase van de ziekte de patiënt zich bevindt. Gedegen translationeel en klinisch onderzoek is van belang om de achterstand ten opzichte van basaal wetenschappelijk onderzoek te verkleinen. Het is duidelijk dat er nog veel te winnen valt.

WOORDEN VAN DANK

In de eerste plaats dank ik het college van bestuur en het stichtingsbestuur van de Radboud Universiteit Nijmegen en de raad van bestuur van het UMC St Radboud voor het vertrouwen dat uit mijn benoeming spreekt.

Veel dank wil ik uitspreken aan diegenen die mij hebben opgeleid en gecoacht op belangrijke momenten in mijn carrière. Tijdens mijn eerste jaar geneeskunde kreeg ik les van professor Jos Lutterman, die uitlegde hoe je door een aantal stoffen te meten in het bloed kon weten wat de oorzaak van geelzucht was. Op dat moment wist ik: ‘Dit is wat een dokter doet’, snappen hoe het werkt en aan de hand van een aantal uitslagen de diagnose kunnen stellen. Vanaf dat moment wilde ik internist worden. Bij toeval werd hij ook mijn tutor tijdens de coschappen en hij was een inspirerend clinicus, van wie ik veel geleerd heb.

Als student wilde ik al onderzoek doen en werd ik gestationeerd op de kamer van professor Theo Thien. Professor Thien was onbeperkt toegankelijk voor iedere vraag die ik had en de wetenschappelijk discussies die we hadden waren leuk, enthousiasmerend en leerzaam. Was hij niet zo open en vriendelijk van aard geweest, dan waren dingen wellicht ook totaal anders gelopen. Professor Theo Thien, professor Frans Russel en professor Paul Smits werden na mijn coschappen mijn promotoren en leerden me de ins en outs van onderzoek doen. Professor Paul Smits was mijn 'hoofdpromotor'. Hij is de beste die een promovendus zich wensen kan. Na een overleg met Paul ging ik de deur uit met het gevoel dat ik degene was die iets heel slims verzonnen had, veel later zag ik pas dat hij me op zo'n mooie manier stuurde, dat ik het zelf niet in de gaten had. Paul, jouw natuurlijk leiderschap is een ware inspiratie voor mij geweest. Op zaterdagochtend bij jou thuis aan een subsidieaanvraag werken, jouw bemiddeling om me de opleiding intensive care te laten starten in Nijmegen toen dit eigenlijk al niet meer mogelijk was, je oprechte interesse en altijd persoonlijke benadering zijn uniek. Heel veel dank daarvoor.

Professor Jos van de Meer kon vandaag helaas niet aanwezig zijn. Hij was mijn opleider interne geneeskunde en ook de voorzitter van de benoemingscommissie die adviseerde dat ik de hoogleraar experimentele intensive care moest worden en dus dubbel de reden dat ik hier vandaag sta. U begrijpt dat mijn dankbaarheid groot is.

Tegen het einde van mijn opleiding tot intensivist werd professor Hans van der Hoeven ons afdelingshoofd. Sinds zijn komst op de intensive care heeft onze afdeling een enorme ontwikkeling doorgemaakt op meerdere gebieden, waaronder de patiëntenzorg en de kwaliteit van de opleiding tot intensivist. Hij liet me alle vrijheid om onderzoeken op te zetten, stuurde waar nodig bij en hij is een van de afdelingshoofden die vooral ook zijn medewerkers in de schijnwerpers laat staan. Hans, jij was de stuwende kracht achter de leerstoel experimentele intensive care en dankzij jouw persoonlijke inzet is het zo snel rond gekomen. Ik wil je daarvoor bedanken en je daarbij ook laten weten hoezeer ik waardeer dat ik merk dat je trots op me bent. Misschien moest ik er discreet mee omgaan: je hebt me mijn toga cadeau gegeven, en hoewel het verdacht kan lijken als de ene man de ander een jurk geeft, ik vind het geweldig.

De stafleden van onze afdeling waren bereid om in de kliniek harder te werken 'zodat Peter zijn onderzoek kan doen'. Ik ben er heel trots op om als 'onderzoeksvlagdrager' namens de afdeling te mogen optreden, maar me ook heel bewust van het feit dat dit alleen maar mogelijk is geworden door een gezamenlijke inspanning van onze gehele afdeling. Veel van het onderzoek wordt mogelijk gemaakt door hulp van onze 'research unit', geleid door Tijn Bouw en met hulp van Hetty van der Eng, Aarnout Jansen van Rosendaal, en Yvonne Kaspers en binnenkort Marieke van der A. We hebben nog geen 24-uurs dekking om patiënten te includeren, maar als het moet kan altijd alles. Ook de ICT-ondersteuning geleid door Sjef van der Velde en onze instrumentele dienst geleid door Wim Kleinhans is van niet te onderschatten belang. Het is een voorrecht om met jullie samen te werken.

Met vele collega's binnen en buiten het ziekenhuis werkt onze onderzoeksgroep samen en ons kruispunt van expertise maakt het succesvol. Ik kan jullie nu niet allemaal bij naam noemen, maar jullie weten hoe ik de samenwerking waardeer.

Mijn beste promovendi, zoals jullie weten ben ik als geen andere hoogleraar trots op onze onderzoeksgroep. Jullie kwaliteiten en teamgeest zijn geweldig. De afgelopen vier jaar zijn er al vijf gepromoveerd en op dit moment zijn Mark van den Boogaard, Mirrin Dorresteijn, Lucas van Eijk, Matthijs Kox, Benno Lansdorp, Miriam Moviat, Bart Ramakers, Micha Schoenmakers, Ozcan Sir, Mirjam Tromp, en binnenkort Jenneke Leentjens volop bezig met stuk voor stuk mooie projecten. Suzanne Heemskerk is na haar promotie teruggekomen en helpt alle promovendi, begeleidt studenten en verzet bergen werk, naast het feit dat ze als onze eerste postdoc een eigen onderzoekslijn aan het opzetten is. Je weet hoe ik je inzet en hulp waardeer.

De mensen in mijn directe omgeving. Mijn vader was van lasser op de Scheepsbouw in Amsterdam. Hij kon praten als brugman en had lef zonder onverantwoordelijk te zijn, een deel van die genen hebben me gemaakt wie ik ben. Hij was de geweldigste vader die een kind zich wensen kan. Hij is overleden vlak na mijn vwo-examen en ik ben er niet zeker van of hij weet wat er van me geworden is. Hij was wel het soort persoon die het 'simpelweg had verwacht' en tegelijkertijd geweldig had genoten van dit moment.

Mijn lieve moeder is er gelukkig wel. Mam, ik ben een van de geluक्सkinderen geweest die opgegroeid is met onvoorwaardelijke vertrouwen en liefde. In mijn beleving werd ik van kleins af aan voor vol aangezien. Onuitgesproken was er altijd de boodschap: 'Als je hard werkt kun je alles bereiken'. Je staat altijd voor ons klaar en je weet hoe ik de belangrijke rol die je in ons leven vervult en hoe je een superoma bent waardeer, maar ik zeg het eigenlijk te weinig. Jij zegt nog heel vaak: 'ik kan het nog steeds niet geloven', met betrekking tot het feit dat ik hoogleraar geworden ben. Het gaat intussen al een stuk beter: we zitten nu op een gemiddelde frequentie van slechts vijf keer per dag. Na vandaag ga je het vast echt geloven.

Ook mijn lieve schoonouders zijn gelukkig nog in goede gezondheid om vandaag mee te maken. Het feit dat jullie op Curaçao wonen en de Surinaamse gezelligheid maken een bezoek aan jullie altijd tot een feest. Is bij anderen een bezoek aan de schoonfamilie een opgave, bij ons niet: jullie weten hoe we genieten als we weer komen 'chillen op de Antillen'.

En *last best*, ons eigen gezin: lieve Marc en Laura, jullie zijn de twee bij wie alles in het niets valt. Nu zien jullie ook een keer hoe papa er op het werk uitziet! Jullie zijn mijn kanjers. Werken is leuk, maar voetballen of stoeien met jullie vind ik nog veel leuker. Bedankt dat ik af en toe met jullie mee mag doen!

En dan nu Hillery, al meer dan twintig jaar mijn rots in de branding, de manager van ons gezin. Lieve Hillery, alles wat ik tijdens mijn oratie heb gezegd heeft in meer of mindere mate een wetenschappelijke basis. Ik wil eindigen met mijn onwetenschappelijk *expert opinion*: je bent de mooiste en voor mij liefste hooglerarenvrouw die er is en zoals je weet ben ik niet alleen daarom nog trotser op jou dan jij op mij.

Geachte toehoorders, ik dank u allen voor uw aandacht.

Ik heb gezegd.

GERAADPLEEGDE LITERATUUR

- Annane D, Sebille V, Charpentier C et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-871.
- Annane D, Outin H, Fisch C, Bellissant E. The effect of waiving consent on enrollment in a sepsis trial. *Intensive Care Med.* 2004;30:321-324.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N.Engl.J.Med.* 2001;344:699-709.
- Beutler B, Rietschel ET. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat.Rev.Immunol.* 2003;3:169-176.
- Calvano SE, Xiao W, Richards DR et al. A network-based analysis of systemic inflammation in humans. *Nature* 2005;437:1032-1037.
- Daugherty C, Ratain MJ, Grochowski E et al. Perceptions of cancer patients and their physicians involved in phase I trials. *J.Clin.Oncol.* 1995;13:1062-1072.
- Drenth JPH. PROPATRIA en de overvloed aan METC's. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009;153:B522.
- Evers JL. Onnodig traag verlopende medisch-ethische toestemming voor multicentrische Klinische trials. *Ned.Tijdschr.Geneesk.* 2008;152:2062-2064.
- Finfer S, Chittock DR, Su SY et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N.Engl.J.Med.* 2009;360:1283-1297.
- Finfer S, Ranieri VM, Thompson BT et al. Design, conduct, analysis and reporting of a multi-national placebo-controlled trial of activated protein C for persistent septic shock. *Intensive Care Med.* 2008;34:1935-1947.
- Flynn PM, Shenep JL, Gigliotti F, Davis DS, Hildner WK. Immunolabeling of lipopolysaccharide liberated from antibiotic-treated *Escherichia coli*. *Infect.Immun.* 1988;56:2760-2762.
- Hartzband P, Groopman J. Money and the changing culture of medicine. *N.Engl.J.Med.* 2009;360:101-103.
- Heemskerk S, Pickkers P, Bouw MPWJM et al. Upregulation of renal inducible nitric oxide synthase during human endotoxemia and sepsis is associated with proximal tubule injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:853-862.
- Heemskerk S, Masereeuw R, Moesker O et al. Alkaline phosphatase treatment improves renal function in severe sepsis or septic shock patients. *Crit Care Med.* 2009;37:417-23.
- Hotchkiss RS, Coopersmith CM, McDunn JE, Ferguson TA. The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression. *Nat.Med.* 2009;15:496-497.
- Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC. Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1772-1777.
- Lemaire F, Bion J, Blanco J et al. The European Union Directive on Clinical Research: present status of implementation in EU member states' legislations with regard to the incompetent patient. *Intensive Care Med.* 2005;31:476-479.
- Liddell K, Bion J, Chamberlain D, Druml C, Kompanje E, Lemaire F, Menon D, Vrhovac B, Wiedermann CJ. Medical research involving incapacitated adults: implications of the EU Clinical Trials Directive 2001/20/EC. *Med Law Rev.* 2006;14:367-417.

- Liddell K, Chamberlain D, Menon DK, Bion J, Kompanje EJ, Lemaire F, Druml C, Vrhovac B, Wiedermann CJ, Sterz F. The European Clinical Trials Directive revisited: the VISEAR recommendations. *Resuscitation*. 2006;69:9-14.
- Lopez A, Lorente JA, Steingrub J et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:21-30.
- Lorente JA, Marshall JC. Neutralization of tumor necrosis factor in preclinical models of sepsis. *Shock* 2005;24 Suppl 1:107-119.
- Luce JM, Cook DJ, Martin TR et al. The ethical conduct of clinical research involving critically ill patients in the United States and Canada: principles and recommendations. *Am.J.Respir.Crit Care Med*. 2004;170:1375-1384.
- Luce JM. Is the concept of informed consent applicable to clinical research involving critically ill patients? *Crit Care Med*. 2003;31:S153-S160.
- Moreno RP, Metnitz B, Adler L et al. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med*. 2008;34:496-504.
- Ospina-Tascon GA, Buchele GL, Vincent JL. Multicenter, randomized, controlled trials evaluating mortality in intensive care: doomed to fail? *Crit Care Med*. 2008;36:1311-1322.
- Presnell JJ, Harris T, Stewart AG, Cade JF, Wilson JW. A randomized phase II trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in severe sepsis with respiratory dysfunction. *Am.J.Respir.Crit Care Med*. 2002;166:138-143.
- Rasmussen B. Filamentous microfossils in a 3,235-million-year-old volcanogenic massive sulphide deposit. *Nature* 2000;405:676-679.
- Silverman HJ, Luce JM, Lanken PN et al. Recommendations for informed consent forms for critical care clinical trials. *Crit Care Med*. 2005;33:867-882.
- Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomized controlled trials. *Brit Med J* 2003; 327 (7429): 1459-1461.
- Trappenburg M. Wat we vroeger deden. *NRC Handelsblad* maart 14, 2008.
- Trapnell BC. A novel biomarker-guided immunomodulatory approach for the therapy of sepsis. *Am.J.Respir.Crit Care Med*. 2009;180:585-586.
- van Santvoort HC, Besselink MG, Gooszen HG. Het verkrijgen van medisch-ethische goedkeuring voor een multicentrische, gerandomiseerde trial: prospectieve evaluatie van een moeizaam proces. *Ned.Tijdschr. Geneeskd*. 2008;152:2077-2083.
- Vincent JL, Singer M, Marini JJ et al. Thirty years of critical care medicine. *Crit Care* 2010;14:311.

